

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N° 14

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur DONET Jacques

né le 23 Décembre 1939 à NANTES (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 10 MARS 1971

RÉACTION GRANULOCYTAIRE
ET CANCER

Président : Monsieur le Professeur NAULLEAU

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS**

ANNEE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Monsieur DONET Jacques

né le 23 Décembre 1939 à NANTES (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le

**RÉACTION GRANULOCYTAIRE
ET CANCER**

Président : Monsieur le Professeur NAULLEAU

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

AN 2 1873

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE



REACTION GRAVIDIQUE
ET CANCER

Par M. le Docteur J. B. B. B.

FACULTE MIXTE

de MEDECINE et de PHARMACIE d'ANGERS

16 , Bd Daviers - 87.76.22

DOYEN	M. RENIER	19, rue La Fontaine
Assesseur	M. GERMAIN	18, quai des Carmes
Secrétaire	M. MAILLEUX	23, rue Rousseau

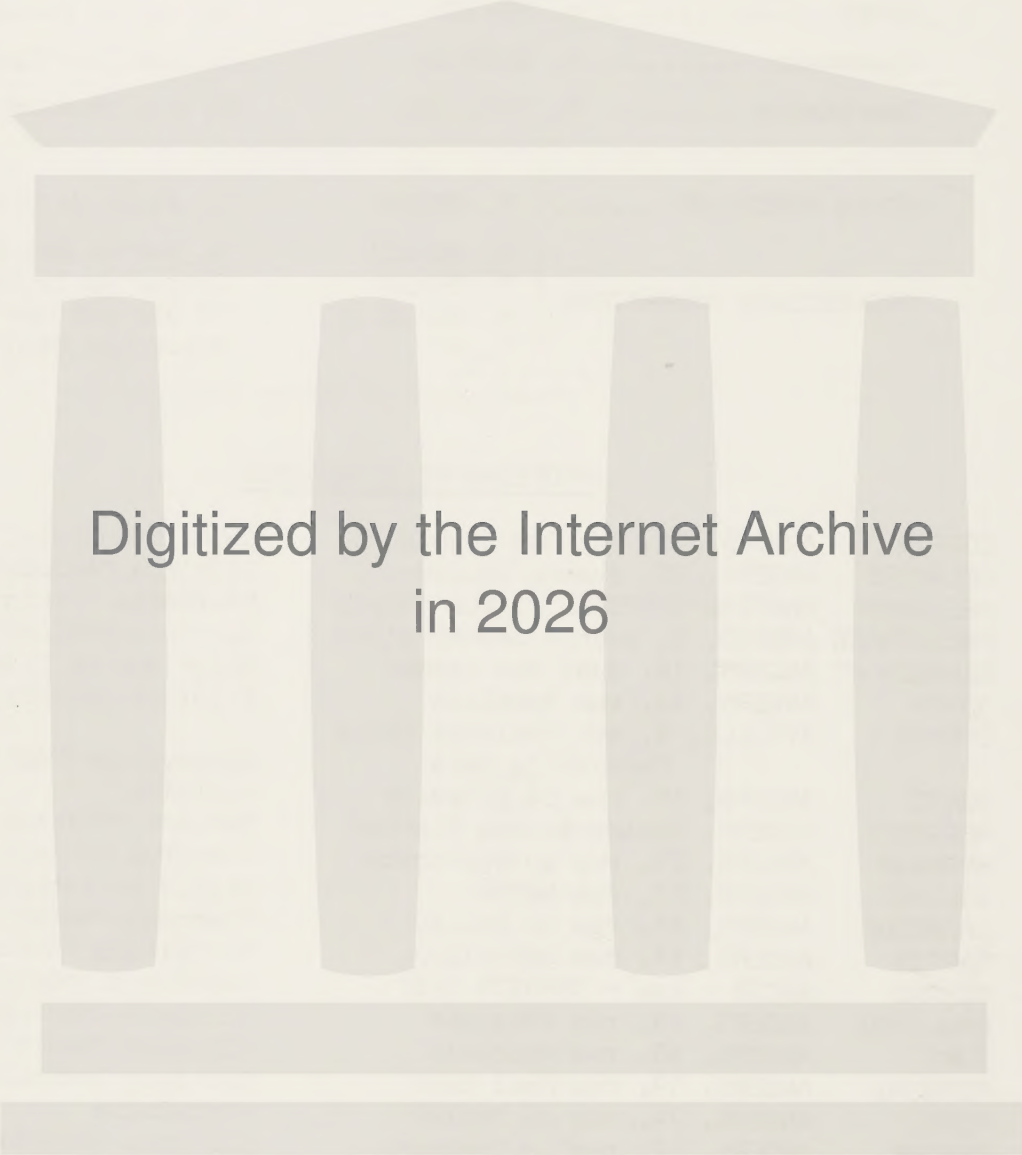
DOYEN HONORAIRE	M. ROUCHY	1, place de Lorraine
PROFESSEURS HONORAIRES	{ M. AMSLER	8, rue de Bel-Air
	{ M. DAVID	6, rue de la Gare
	{ M. ROUSSEAU	12 bis rue des Arènes
	{ M. HY	4 bis rue Hanneloup

PROFESSEURS TITULAIRES

M.M.	COTTIN	ANGERS, 26, rue des Arènes	Chimie Générale
	DELAITRE	ANGERS, 20, avenue Vauban	Clinique Médicale Infantile
	DESJOBERT	CHATEAU-GONTIER, 7, rue Thiers	Pharmacie Chimique
	FRESSINAUD	ANGERS, 5, avenue Jeanne d'Arc	Clinique Médicale B
	GERMAIN	ANGERS, 18, quai des Carmes	Botanique et Cryptogamie
	GOYER	ANGERS, 12, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale B
	GUERIN	AVRILLE, 6, av. Foulques Nerra Parc de la Haye	Biophysique Médicale
	GUNTZ	ANGERS, 16, rue La Fontaine	Anatomie
	HERISSET	ANGERS, Résidence des Plantes	Matière Médicale
	HERMANN	ANGERS, 21, rue du Quinconce	Clinique Ophtalmologique
	JOLIVET	ANGERS, 27, rue Hoche	Chimie Analytique
	LAFARGUE	ANGERS, 67, rue du Bellay	Pharmacie Galénique
	MARTIN	ANGERS, 17, rue Hanneloup	Pathologie Chirurgicale
	MENARD	BECON - les - GRANITS (49)	Hygiène et Médecine Sociale
	NAULLEAU	ANGERS, 18, rue Rabelais	Clinique Chirurgicale A
	OURY	ANGERS, 66, rue Rabelais	Clinique Pneumo-Phtisiologique
	PERREAU	ANGERS, 19, rue Paul Bert	Clinique Médicale A
	REBEL	ANGERS, 74, rue du Bellay	Histologie
	RENIER	ANGERS, 19, rue La Fontaine	Clinique Rhumatologique
	ROUCHY	ANGERS, 1 place de Lorraine	Clinique Gynécologique et Obst.
	SIMARD	ANGERS, Résidence Anjou Bt B Rte des Ponts de Cé	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE à TITRE PERSONNEL

HOCQUET	BOUCHEMAINE, 5 Domaine de la Croisette	Parasitologie
---------	---	---------------



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0007

PROFESSEURS SANS CHAIRE

PARSY	35, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	O.R.L.
PERTUS	La Chêneraie STE GEMMES/LOIRE	Urologie
ROGNON	49, Bd du Roi René ANGERS	Chirurgie Générale

AGREGES

GODLEWSKI	50, rue de Chateaudun PARIS 9ème	Neurologie
TESTARD	2, Place André Leroy ANGERS	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ALLAIN	6, avenue Pasteur ANGERS	Pharmacologie
AUGEREAU	132, Bd Montparnasse PARIS 14ème	Pharmacodynamie
BONNIOT	74, av. du Cdt Ménard AVRILLE	Clin. Médicale B
CAVELLAT Mme	8, Domaine de la Croisette BOUCHEMAINE	Anesthésie-Réanimation
CAVELLAT	" " " "	Anesthésie-Réanimation
CARON	35, av. Jeanne d'Arc ANGERS	Electroradiologie
COULLAUD	25, rue d'Alsace ANGERS	Physiologie
DESNOS	26, rue du Dr Guichard ANGERS	O.R.L.
EMILE	4, Place de Lorraine ANGERS	Neurologie
FRESNEAU	38, place Bichon ANGERS	Médecine Interne
GIRAULT	41, rue de Belgique ANGERS	Biochimie Médicale
GROSIEUX	50, Bd du Roi René ANGERS	Gynécologie-Obstétrique
HUREZ	16, Esplanade du Val d'Or AVRILLE	Hématologie-Immunologie
HUYGHUES-		
DESPOINTES	10, avenue Jean Lurçat AVRILLE	Biochimie Médicale
JOUBAUD	9, rue Proust ANGERS	Méd. Gén. et Expérimentale
LARGET-PIET	29, rue des Arènes ANGERS	Pédiatrie génétique
PILLET	18, rue de Létanduère ANGERS	Anatomie
PILLOT	307, route de Paris ANGERS	Bactériologie
PLANE	39, avenue Jeanne d'Arc ANGERS	Chirurgie Générale
PRELOT Mlle	11, rue du Dr Goujon PARIS 12ème	Physiologie-Zoologie
SCHNITZLER Mme	2, rue Gay Lussac ANGERS	Dermatologie-Vénérologie
QUERO Mlle	90, avenue de Neuilly 92-NEUILLY/SEINE	Microbiologie
TADEI	18, avenue des Marronniers - ERIGNE	Méd. générale et Cardiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

LARRA	18, rue la Fontaine ANGERS	Histologie
MARTIN FRERE	4, avenue Herbillon 94-ST MANDE	Chimie Générale et Minérale
RIBERI	6, rue Bigot ANGERS	Médecine Interne
THUILLIER	6, Plac W. Churchill 92-NEUILLY/SEINE	Chimie biologique
VALTON	6, Allée des Bouvreuils, domaine de St François d'Assise 78-LA CELLE ST CLOUD	Médecine légale
WARTEL	Clin. du Domaine de Vontes 37-ESVRES	Psychiatrie

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

à Ma MERE

avec tout mon amour.

à Mon PERE

qui m'a appris la médecine.

Avec toute mon affection et toute ma
reconnaissance.

à Françoise.

à mes Frères et à mes Belles-sœurs

à Jacques CHEVALIER

à tous ceux qui me sont chers.

à Monsieur le Professeur NAULLEAU

Professeur de Clinique Chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux

Directeur du Centre Anticancéreux d'ANGERS

Chevalier de la Légion d' Honneur

Qui nous a fait le grand honneur de présider
notre Thèse.

Qu'il soit assuré de notre grati-
tude et de notre profond respect.

à Monsieur le Professeur PERREAU
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne

Il a accepté d'être notre Juge après
avoir marqué nos études de son em-
preinte. Son jugement sera toujours
pour nous un exemple.

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.

à Monsieur le Professeur Agrégé FRESNEAU

Maître de Conférences Agrégé de Médecine

Générale et Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne.

Il a accepté de nous juger.

Il nous a toujours soutenu de sa
bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre gra-
titude et de notre profond respect.

à Monsieur le Professeur Agrégé JOUBAUD

Maitre de Conférences Agrégé de Médecine

Générale et Expérimentale

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a honoré en acceptant
de nous juger.

Nous lui exprimons nos plus
vifs remerciements.

Au Docteur Jacques GARDAIS

à qui ce travail doit tant.

S O M M A I R E

=====

	Pages -----
INTRODUCTION	2
HISTORIQUE	4
OBSERVATIONS	7
1ère observation	8
2ème observation	13
DIAGNOSTIC POSITIF	17
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	20
DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	24
PHYSIO - PATHOLOGIE	31
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	36

INTRODUCTION

Parmi les réactions leucémoïdes des cancers, on distingue essentiellement deux catégories : *Lymphoïde* (41) et *myéloïde* (27).

Une variété myéloïde rarissime peut se rencontrer ; la réaction granulocytaire neutrophile,

A l'occasion de deux observations, nous nous proposons d'étudier ce problème,

HISTORIQUE

La première observation rapportée dans la littérature est due à SHOEMAKER en 1910 (43),

Chez un sujet présentant un néoplasme gastrique évolué, en voie de nécrose, à métastases multiples, dont une localisation splénique (mais sans splénomégalie), il relève une hyperleucocytose qui variait de 54 000 à 128 000 avec un pourcentage de 84 % de polynucléaires neutrophiles,

En 1926, KRUMBAAR (26), chez une malade porteuse d'un cancer du sein, également en voie de nécrose, dont le myélogramme accusait une hyperplasie nette, signale une hyperleucocytose allant de 48 000 à 120 000 avec un fort pourcentage de polynucléaires neutrophiles,

Ces deux observations représentent la période initiale de description.

C'est JACKSON (21) qui en 1937 relance l'intérêt du syndrome en publiant l'observation d'un malade qui présente une tumeur médiastinale métastatique, s'accompagnant d'une hyperleuco-

cytose allant de 76 000 à 180 000 avec 85 % de polynucléaires neutrophiles.

Dès lors, des observations seront assez régulièrement publiées, notamment celles de MEYER et ROTTER (31), qui rapportent deux cas de cancer gastrique, en 1942, ainsi que celle de FAHEY (12) qui relève trois observations de cancer bronchique en 1951, et de KNICK et SCHILLING (25) deux cas de cancer de la vésicule et du pancréas (première localisation), en 1960 SCHMIDT (42) rapporte d'un coup quatre nouvelles observations.

Enfin, la littérature française rapporte des localisations jusqu'ici inconnues :

- HERBEUVAL (17) en 1965 publie un cas de réaction granulocytaire au cours d'un pleurome malin
- DRIESSENS (8) en 1968 fait de même à l'occasion d'un cancer vésical.

Après analyse des observations de la littérature, on s'aperçoit que certains auteurs comme HUGUES et HIGLEY (26) ne font pas la différence entre réaction myéloïde avec formes immatures de celles qui ne comportent que des polynucléaires. C'est ainsi qu'un petit nombre de publications retenues dans les revues antérieures nous ont paru devoir être éliminées.

OBSERVATIONS

PREMIERE OBSERVATION

Madame C. ... Gabrielle, âgée de 63 ans, est adressée le 1er Juin 1966 en Clinique Médicale A (Professeur PERREAU) pour ictère prolongé, s'accompagnant d'une atteinte importante de l'état général.

Le 22 Avril 1966, apparition d'un ictère de type infectieux évoquant une hépatite.

La malade ne présente pas alors de douleurs, mais accuse une altération de l'état général avec anorexie et dégoût marqué pour la viande.

Fin Mai, son médecin constate une augmentation de volume de l'abdomen, accompagnée d'une aggravation marquée de l'état général. L'hospitalisation est alors décidée.

- A l'entrée, la malade présente un état de coma léger.
 - . Elle est dyspnéique, et adynamique.
 - . La tension artérielle est à 12,5/7, le pouls à 100, la température à 37°8
 - . On note une pâleur conjonctivale et un teint sub-ictérique.
 - . La langue est rôtie et saburrale.
 - . Il n'existe pas d'adénopathies.
 - . Des râles crépitants sont retrouvés dans les deux champs pulmonaires.
 - . La palpation abdominale montre une volumineuse tumeur épigastrique; il existe un épanchement péritonéal.
 - . Le foie est hypertrophié, la rate déborde légèrement.
 - . Il existe des oedèmes des membres inférieurs, blancs, mous, prenant bien le godet.
- Le 3 Juin, la température s'élève à 39°3.
- Le 4 Juin, après un court traitement anti-infectieux, et trois transfusions, la malade décède.

Examens complémentaires

1° - Le 15 mai 1966 (à domicile)

Globules rouges	2 600 000
Globules blancs	2 100
Polynucléaires neutrophiles	80
Eosinophiles	5
Basophiles	1
Lymphocytes	8
Monocytes	6
Protidémie	50 g/l
Hyper alpha 2 globulinémie	
Phosphatases alcalines	20 U,K,A,
Cholestérol total	1,80 g
Bilirubine totale	25 mg
Prothrombine	50 %

2° - Le 30 mai 1966 (à domicile)

Globules rouges	2 600 000
Globules blancs	31 700
Polynucléaires neutrophiles	96
Lymphocytes	1
Monocytes	3
Phosphatases alcalines	20 U,K,A,
Transaminases	22 - 37
Prothrombine	47 %

3° - Le 1er juin 1966 (Hospitalisation)

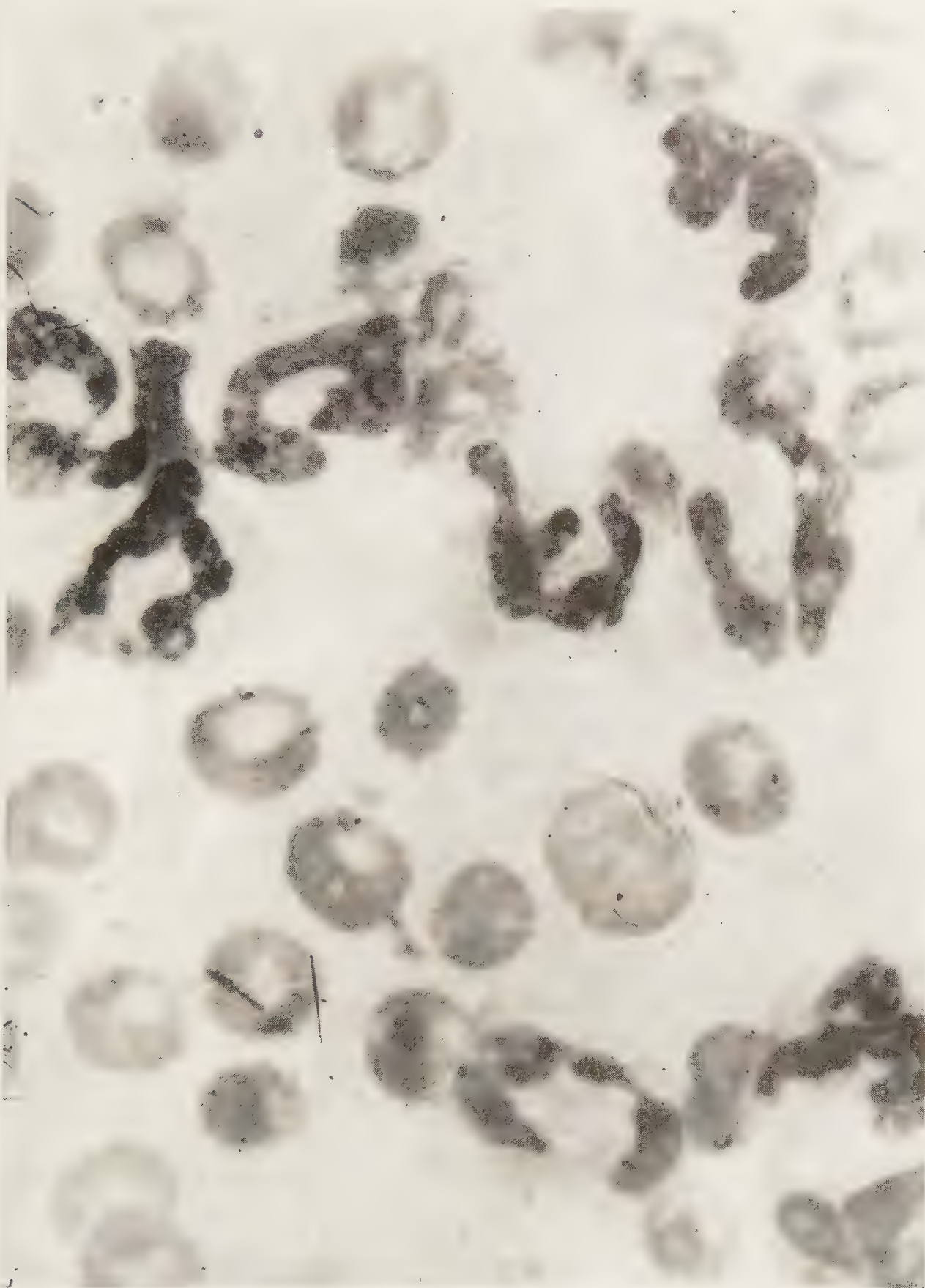
Globules rouges	1 950 000
Globules blancs	68 000
Protidémie	49 g/l
Mac Lagan	4
Hanger	0
Bilirubine totale	90 mg
Phosphatases alcalines	12 U,K,A,
Prothrombine	40 %

4° - Le 3 juin 1966

Globules rouges	2 260 000
Globules blancs	82 000
Myélocytes	1,5
Polynucléaires neutrophiles	93,5
Lymphocytes	2
Monocytes	3
Formule d'ARNETH	polynucléaires à 1 lobe : 0 %
	polynucléaires à 2 lobes : 3 %
	polynucléaires à 3 lobes : 14 %
	polynucléaires à 4 lobes : 41 %
	polynucléaires à 5 lobes : 42 %
Plaquettes	230 000

Myélogramme : assez peu dense, sans anomalie essentielle de la formule blanche, si ce n'est une augmentation importante des polynucléaires neutrophiles, (photo n° 1)

Cellules souches	1
Promyélocytes	1,5
Myélocytes neutrophiles	25,75
Myélocytes éosinophiles	1
Méta-myélocytes	9,25
Polynucléaires neutrophiles	44,75
Polynucléaires éosinophiles	1
Lymphocytes	1,25
Plasmocytes	0,50
Cellules réticulo-endothéliales	1
Proérythroblastes	0,25
Erythroblastes basophiles	1,50
Erythroblastes polychromatophiles	4,75
Erythroblastes acidophiles	16,50



Obs. n° 1 : Myelogramme

En résumé ;

Ictère de type rétentionnel avec altération de l'état général, gros foie, tumeur épigastrique, épanchement péritonéal,

Des prélèvements post-mortem ont été pratiqués ;

" Ces prélèvements nécropsiques montrent de volumineux nodules tumoraux présentant fréquemment un important remaniement nécrobiotique , l'analyse soigneuse de la tumeur met en évidence un certain nombre d'enroulements bulbiformes, d'images de dyskératose qui ne peuvent laisser aucun doute quant à la nature en fait épidermoïde de ce carcinome,

L'un des fragments concerne un nodule hépatique métastatique de même aspect histologique, bien qu'il soit profondément remanié par des phénomènes nécrotiques et hémorragiques"

(Professeur SIMARD),

EN CONCLUSION

Réaction granulocytaire à polynucléaires découverte à la période terminale d'un carcinome épidermoïde avec métastases péritonéales et hépatiques,

L'absence d'autopsie complète n'a pas permis de connaître la localisation primitive,

.....
DEUXIEME OBSERVATION
.....

Le 28 Avril 1969, Madame J. ... Marie-Louise est adressée dans le Service des Chroniques A (Professeur Agrégé FRESNEAU) pour ictère.

Depuis environ cinq à six semaines, la malade se plaint d'asthénie, d'amaigrissement (la perte de poids ne peut être précisée), d'anorexie.

Il y a quelques jours sont apparues des douleurs abdominales vagues, siégeant dans l'hypocondre droit, qui ne durent que 72 heures.

Le 23 avril, apparaît un ictère généralisé, précédé depuis quelques jours d'une fébricule à 37°3.

Depuis cette date, l'ictère s'est progressivement intensifié.

Les selles sont décolorées les urines foncées.

. A l'entrée dans le Service on note :

- un ictère franc, cutanéomuqueux, généralisé,
- une langue sèche,
- on palpe dans l'hypocondre droit une masse indurée, sensible.
- Il n'est pas trouvé de splénomégalie.
- Il existe un ganglion de Troisier.

Le diagnostic d'ictère par rétention est porté et la malade est transférée dans le Service de Chirurgie A (Professeur NAULLEAU).

Le Docteur GEORGE intervient le 16 Mai 1969 et met en évidence un néoplasme pancréatique inextirpable qu'il biopsie.

- C'est ce néoplasme qu'on sentait, transpariétal, sous le bord du foie,
- Il n'y a pas de métastases hépatiques et le cholédoque est très dilaté,
- Les suites opératoires immédiates sont bonnes.
- La malade est mise systématiquement sous Terramycine,
- Elle regagne le service des Chroniques A,
- On note une disparition partielle de l'ictère, Il n'y a pas de fièvre,
- A partir du 20 juin, l'état général se dégrade progressivement et la malade décède le 24 juin 1969,

Examens complémentaires

1° → Le 30 avril 1969

Globules rouges	4 830 000
Globules blancs	8 400
Polynucléaires neutrophiles	82
Polyéosinophiles	0,5
Lymphocytes	8,5
Monocytes	9
V.S.	23-46
Urée sanguine	0,38 g/l
Glycémie	1,06 g/l
Phosphatases alcalines	8,7 U.K.A.
Mac Lagan	5,2
Hanger	0
Bilirubine totale	147 mg

Une tentative de cytodiagnostics du ganglion de Troisier a échoué,

2° - Le 18 mai 1969

Anatomo-pathologie du prélèvement biopsique per-opératoire :
"adénocarcinome exocréto-pancréatique" (Professeur SIMARD),

Globules blancs 20 000

3° - Le 10 juin 1969

Globules blancs 25 600

4° - Le 20 juin 1969 (photo n° 2)

Globules rouges 4 850 000

Globules blancs 40 000

Polynucléaires
neutrophiles 94,5

Lymphocytes 1,5

Monocytes 4

Formule d'ARNETH : polynucléaires non segmentés : 0
polynucléaires à 2 lobes : 2
polynucléaires à 3 lobes : 16
polynucléaires à 4 lobes : 31
polynucléaires à 5 lobes et plus : 51

Post-mortem, sont effectuées des biopsies, hépatique
et splénique.

La biopsie hépatique ne montre pas d'anomalie,

La biopsie splénique montre d'assez nombreux poly-
nucléaires, sans aucune forme immature,

EN CONCLUSION

Réaction granulocytaire à polynucléaires d'un cancer
du pancréas très évolué,



Observ. n° 2 : Hémogramme

DIAGNOSTIC POSITIF

Les réactions granulocytaires neutrophiles surviennent dans un contexte très particulier.

Le plus souvent, le malade est porteur d'un néoplasme connu, sauf dans quelques cas, parfois traité, en règle à métastases nombreuses et en voie de nécrose,

La rate n'est pas augmentée de volume ou ne l'est que tardivement et très modérément.

Les anomalies de l'hémogramme apparaissent d'une façon générale quelques semaines avant le décès.

Cet hémogramme, par ses particularités, peut néanmoins dans certains cas être révélateur, à l'occasion d'un bilan devant une atteinte de l'état général (HERBEUVAL (17) observation personnelle N° 1),

L'hyperleucocytose est supérieure à 20 000 avec un pourcentage de polynucléaires neutrophiles supérieur à 80 % et moins de 10 % de formes jeunes (essentiellement métamyélocytes),

HERBEUVAL (17) a étudié ces polynucléaires neutrophiles en leucocentration sanguine et les a trouvés très granuleux, En outre, il met ainsi en évidence de nombreux polynucléaires neu-

trophiles géants à noyaux très polylobés et de très rares polynucléaires neutrophiles en pycnose, (Observation n° 2)

Le même aspect a été retrouvé dans la moelle du malade de notre première observation,

La formule d'ARNETH est déviée à droite, Cette caractéristique est nette dans nos deux observations,

La moelle, le plus souvent, est riche, de type réactionnelle, hyperplasique, mais de façon modérée, sans que les espaces graisseux aient disparu,

L'augmentation des cellules granuleuses porte de façon presque exclusive sur les myélocytes et les polynucléaires neutrophiles, Elle est même parfois de densité cellulaire normale,

Quoiqu'il en soit, les cellules granuleuses représentent 70 % ou plus de la population cellulaire, on retrouve en moyenne une fois sur cinq une métastase médullaire,

Les phosphatases alcalines leucocytaires sont nettement augmentées,

L'aspect de la rate lors des vérifications anatomiques montre une pulpe rouge hyperplasique souvent riche en polynucléaires matures,

Cependant, on peut toujours considérer ces infiltrats comme étant d'origine uniquement sanguine dans une rate qui n'est pas hypertrophiée,

Il n'existe pas de métaplasie myéloïde,

On ne retrouve pas d'envahissement leucocytaire des viscères, si ce n'est dans le cas de NEMEC+RAUSCHENBERG au niveau des métastases elles-mêmes,

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Sur les vingt-cinq observations retenues, hormis un cas où la localisation primitive n'est pas retrouvée, l'étiologie se répartit ainsi :

Poumon	6 cas
Estomac	3 cas
Rein	3 cas
Vésicule	3 cas
Thyroïde	2 cas
Pancréas	2 cas
Médiastin	1 cas
Sein	1 cas
Prostate	1 cas
Plèvre	1 cas
Vessie	1 cas

Le tableau suivant rend compte du diagnostic étiologique.

TABLEAU des REACTIONS LEUCEMOIDES GRANULOCYTAIRES dans les NEOPLASMES

	G.B. milliers mm ³	PN N	Spléno- mégalie	Localisa- tion primitive	Métastases	RATE	Métastases médul- laires	Médullogramme
SHOEMAKER (43) 1910	54-128	81 %	0	Estomac	+++	Méta		
KRUMBHAAR (26) 1926	48-120	92 %		Sein	Poumon		0	Hyperplasie nette
JACKSON (21) 1937	76-180	85 %	+	Médiastin	Foie	Méta	0	Hyperplasie importante
DUBOIS (9) 1938	119	88 %	±	Prostate	+	Oedème		Hyperplasie modérée
JACKSON (21) 1939	51-116	83-93 %		Poumon	Ganglions Foie, rein		0	Hyperplasie nette
MEYER & ROTTER (31) 1942	66-193	73-89 %		Estomac	Foie Ganglions	Méta	0	
MEYER & ROTTER (31) 1942	72-110	91-98 %	+	Estomac	++	Infarctissement fluctuant		Hyperplasie modérée
HINSHAW (19) 1949	101	99 %	0	Poumon	Surrénales	Suppuration	+	
FAHEY (12) 1951 cas n° 4	20-39	89-92 %		Poumon	Ganglions tra- chéo-bronchi- ques		0	
GULDEN (14) 1951	11-142	90-96 %	+	Vésicule	Adhérences co- liques	Oedème		Hyperplasie modérée
HENSLER (16) 1953	68	82 %	0	Rein	Poumon, foie, surrénales, thyroïde, gan- glions		+	Hyperplasie modérée
KNICK & SHILLING (25) 1960	42-61	85-91 %	0	Vésicule	Foie - rein		0	
KNICK & SHILLING (25) 1960	45-52	81 %		Pancréas	Foie, gan- glions. vertè- bres	Méta	+	

								bres			
ZARAFONEIIS (49) 1961	94	85 %	+	Poumon	Surrénales		0				
REISS (40) 1962	34-58	96 %		Rein	ganglions		+				
SCHMIDT (42) cas n° 1 1963	44-188	84-96 %	0	Poumon	ganglions, sur- rénales, peau		0				Hyperplasie modérée
SCHMIDT (42) cas n° 3 1963	140	85 %		Rein	ganglions, foie poumons, sur- rénales, pan- créas		+				
SCHMIDT (42) cas n° 4 1963	60	94 %		Thyroïde	Ganglions, Poumons, Coeur		0				
HERBEUVAL (17) 1965	16-102	92-93 %	0	Pleurome malin	Ganglions, es- tomac, oeso- phage	0					Hyperplasie granulocyttaire importante
NEMEC-RAUSCHENBERG (33) 1967	13-248	77,5-88,5		Thyroïde	Ganglions, pan- créas, plèvre vertèbres, surrénales sternum						Pas d'hyperpla- sie, mais ma- jorité de PN N
DRIESSENS (8) 1968	16-160	70-96 %		Vessie	Peritoine	0	0				Pas d'hyperpla- sie mais majo- rité de PN N
POZZA-VALENTINI (37) 1966	40-120	79-84 %	0	Vésicule	Foie, Pancréas péritoine						
Observation person- nelle n° 1 1968	21-82	80-96 %	±	Carcinome Epidermoï- de - locali- sation ?	Ganglions						Hyperplasie modérée por- tant surtout sur les PN N
Observation person- nelle n° 2 1969	26-40	94 %	0	Pancréas	Ganglions						Assez nombreux PN N sans auc une forme immatur

Nous avons rejeté certaines observations de la littérature qui ne nous semblaient pas, sur le plan hématologique, répondre aux critères définis au chapitre du diagnostic positif,

Ainsi avons-nous éliminé les observations suivantes :

- KAPPIS (23) 50 000 G,B, , absence de formule leucocytaire,
1907

- SONNENFELD (44) 1ère observation : 34 000 G,B, 17 % PN N
1929 2ème observation 125 000 G,B, 28 % PN N

- FAHEY (12)
1951

Observation N° 1

Malgré 54 000 G,B, et 91 % PN N au premier hémogramme, un deuxième examen hématologique montrait 90 000 G,B, avec 31 % de PN N et 63 % de métamyélocytes, Il ne s'agit que d'une observation d'une réaction myéloïde,

Observation N° 2

116 000 G,B, - 47 % PN N - 46 % métamyélocytes,

Observation N° 3

58 000 G,B,, mais sans indication des formules leucocytaires,

- HUGHES et HIGLEY (20)
1952 61 000 G,B, - 69 % PN N - 25 % métamyélocytes,

- KNICK et SCHILLING (25) cas N° 1
1960 39 000 G,B, - 48 % PN N - 21 % métamyélocytes

- SCHNIDT (42) cas N° 2
1963 76 000 G,B, - 75 % PN N - 20 % métamyélocytes

Tous ces cas appartiennent aux réactions leucémoïdes myéloïdes,

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il comporte les réactions myéloïdes et les réactions à polynucléaires,

On élimine facilement toutes les hyperleucocytoses modérées qui ne méritent pas l'appellation de leucémoïde ; chiffres inférieurs à 20 000 leucocytes/mm³,

La discussion porte surtout sur les hyperleucocytoses plus marquées de type soit leucémoïde, soit authentiquement leucémique.

REACTIONS MYELOIDES

=====

← Réactions myéloïdes leucémoïdes non malignes (48)

=====

Elles sont secondaires ou associées à des affections non malignes,

, Au cours des infections, en règle, lorsque l'hyperleucocytose atteint des chiffres leucémoïdes, il existe une déviation à gauche de la formule d'Arneth et l'apparition de formes jeunes de la série granulocytaire (myélocytes et métamyélocytes) est d'autant plus nette que le chiffre est plus élevé, Le contexte infectieux avec fièvre,

foyer de suppuration évident, tableau de septicémie, hémocultures positives, permettent sur le plan clinique et biologique de poser le diagnostic,

- , La tuberculose,
- , Des intoxications (type mercuriel), l'éclampsie, les brûlures,
- , Les déglobulisations brutales de type hémolytique ou hémorragique,

Il faut savoir cependant que certains cancers peuvent être surinfectés. Les caractères de l'hémogramme permettent de ne pas confondre cette éventuelle réaction leucémoïde par surinfection de la simple réaction due au cancer qui nous intéresse.

- Réactions myéloïdes malignes leucémoïdes et leucémiques

- , Cancers à métastases médullaires ou réactions paranéoplasiques,
- , Syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde, splénomégalie myéloïde (24) association: leucémie myéloïde cancer (12),

où l'on retrouve une très importante splénomégalie ; en outre, dans la splénomégalie myéloïde, la leucocytose est modérée, il existe une sclérose médullaire ainsi qu'une métaplasie splénique (érythroblastique ou mégacaryocytaire),

Dans la leucémie myéloïde chronique, la découverte du chromosome Philadelphie, un dosage effondré des phosphatases alcalines leucocytaires, une hypervitaminémie B12 constituent des critères précieux,

- , Certaines formes de myéloses prolifératives restent atypiques et réalisent des panmyéloses. Elles n'appartiennent ni à la leucémie myéloïde chronique (absence de chromosome Philadelphie) ni à la splénomégalie myéloïde (absence d'ostéo-myélofibrose),

REACTIONS GRANULOCYTAIRES

=====

- *Leucémoïdes*

. non malignes

... Certaines infections, en particulier staphylococciques où l'on rencontre aisément une hyperleucocytose voisine de 30 000 avec plus de 90 % de polynucléaires neutrophiles.

. malignes

... Les réactions à polynucléaires éosinophiles au cours d'un cancer sont difficiles à différencier des soi-disant leucémies à éosinophiles.

Ainsi , la réaction leucocytaire dans le cas de HENSCHER (15) atteignait 312 000 dont 79 % d'éosinophiles. Il s'agissait d'un sarcome thyroïdien et la métaplasie du foie et de la rate a fait considérer cette réaction comme une leucémie associée.

Les éosinophilies secondaires aux cancers se rencontrent spécialement dans le cancer du rein, les cancers digestifs, surtout lorsqu'il existe des métastases hépatiques et pulmonaires et que celles-ci sont nécrosées.

De même l'hépatome primitif très nécrosé peut être à l'origine d'une éosinophilie sanguine.

Toutefois, les cas comparables à celui de WASOWSKA (47) sont rares : hyperleucocytose de 24 à 180 000, mais seulement 40 % d'éosinophiles au cours d'un cancer du pancréas.

En fait sur le plan hématologique, la confusion n'est pas possible avec les polynucléaires neutrophiles.

... La maladie de Hodgkin donne parfois des chiffres élevés de polynucléaires neutrophiles (supérieurs à 80 %), mais ne réalise que

rarement, comme dans le cas de BECK (1) une hyperleucocytose leucémoïde.

- Leucémiques

- ... Les leucémies à polynucléaires éosinophiles, parfois confondues avec les grandes collagénoses disséminées (35). Il existe pourtant des observations assez démonstratives (28).
- ... L'érythro-leuco-myélose subaiguë à basophiles avec 89 000 globules blancs, dont 48 % de basophiles dans l'observation de JOURNAUD (22).

QUATTRIN (58) en 1959 a colligé une trentaine de cas seulement dans la littérature. Là encore le diagnostic hématologique est facile.

- ... La leucémie à polynucléaires de P. EMILE-WEIL, qui constitue le grand diagnostic différentiel ; des arguments d'ordre clinique et hématologique de valeur respective très inégale permettent de les différencier.

Le contexte clinique est fondamentalement différent. La leucémie à polynucléaires est longtemps latente cliniquement et son évolution est subaiguë, avec une survie de quelques années ; au contraire la réaction granulocytaire neutrophile survient toujours sur un néoplasme, connu ou non, très évolué, au stade pré-terminal. Un important syndrome hémorragique apparaît dans l'évolution de la leucémie à polynucléaires.

Une splénomégalie souvent très marquée est en règle, retrouvée dans la leucémie à polynucléaires ; dans la réaction granulocytaire, la plupart du temps, la rate ne présente pas d'hypertrophie ou une hypertrophie modérée.

Les données de l'hélogramme sont de valeur différente. Les chiffres des globules blancs et les pourcentages de polynucléaires neutrophiles sont comparables ; toutefois, les formes jeunes, surtout à type de myélocytes et de métamyélocytes (5 à 10 %), se rencontrent plus facilement dans les leucémies à polynucléaires.

Les polynucléaires neutrophiles des réactions granulocytaires sont de type mature, avec, dans certains cas même, absence totale de formes jeunes.

Enfin, il faut insister sur l'importante de l'anémie, (1 à 2 millions de globules rouges) et de la thrombopénie dans la leucémie à polynucléaires neutrophiles, qui en principe ne sont jamais aussi marquées dans les réactions granulocytaires neutrophiles,

Les données du myélogramme sont utiles, En effet, si la moelle présente une hyperplasie considérable dans la leucémie à polynucléaires, l'hyperplasie modulaire des réactions granulocytaires est en règle modérée,

Il existe en outre très fréquemment une importante infiltration granulocytaire splénique et un envahissement leucosique des viscères dans la leucémie à polynucléaires que l'on ne retrouve pas, en principe, dans les réactions granulocytaires,

Il ne faut pas compter sur des différences morphologiques des polynucléaires, puisque des anomalies de taille, une abondance de granulations et de nombreux lobes nucléaires ont été signalés par divers auteurs aussi bien dans les leucémies à polynucléaires que dans les réactions des cancers. De même, les phosphatases alcalines leucocytaires sont élevées dans les deux affections.

Il faudrait étudier dans ces réactions leucémoïdes l'aspect des polynucléaires. En effet, en dehors de toute réaction leucémoïde, NIEBURGS et GOLDBERG (34) ont observé à nouveau les anomalies morphologiques déjà signalées au début du siècle par GRUNER (13) en 1916, dans une série de 254 malades dont 131 sont exempts de tumeur. Les anomalies morphologiques spécifiques (excroissance nucléaire en forme de baguette ou de massue) ont été remarquées dans 81,4 % des cas avec cancer et seulement dans 14,5 % des témoins,

Enfin, l'association est toujours possible ; en effet, Jean BERNARD et collaborateurs (3) rapportent l'existence d'un

cas de leucémie à polynucléaires chez un sujet dont l'autopsie révélait qu'il était porteur d'un cancer bronchique,

Mais, d'après ces auteurs, cette association, de nature purement fortuite, ne remet nullement en cause l'existence d'une hémopathie qui fut contestée par certains,

PHYSIO - PATHOLOGIE

De très nombreuses hypothèses ont été avancées qui, malheureusement, ne reposent pas le plus souvent sur des preuves expérimentales.

Les métastases ont été incriminées, soit par leur action directe sur la moelle (39), soit par une éventuelle métaplasie ; cette dernière n'est pas retrouvée au splénogramme.

Mais fréquemment, il n'y a pas d'invasion métastatique du tissu myéloïde.

C'est pourquoi des auteurs (29-30-46-5) ont été amenés à envisager l'existence de substances (protéines en particulier) libérées par le cancer et ses métastases en voie de nécrose qui seraient capables de stimuler la moelle.

Les acides nucléiques entraîneraient une libération des seuls polynucléaires matures, ou bien, comme l'avancent BOGGS (4) et NAJEAN (32), ces mêmes protéines, en mobilisant brutalement le pool marginal, pourraient considérablement augmenter la leucocytose sans changer véritablement le volume total du pool extra-médullaire.

D'autres hypothèses ont été avancées, faisant intervenir une substance humorale (45), des facteurs immunologiques (6), une

absence de destruction des globules blancs par défaillance de la phagocytose (18), une motilité accrue des globules blancs (36),

NEMEC (38) pense que, par analogie avec les érythrocytoses du cancer du rein où le rôle de l'érythropoïétine est plus que probable, on pourrait invoquer l'existence d'une stimulation d'une leucopoiétine,

En fait, il n'existe à ce jour qu'un seul résultat expérimental,

DELMONTE (7) rapporte une neutrophilie massive chez des souris après transplantation d'un cancer du poumon CE 1460 ; neutrophilie qui était même retrouvée chez des souris jeunes après injection d'extraits tumoraux, Encore l'auteur n'élimine-t-il pas l'existence éventuelle d'une métaplasie,

Pour notre part, nous pensons que la théorie qui explique cette réaction à polynucléaires neutrophiles par libération ou mobilisation de cellules à partir des tissus cancéreux ou de la tumeur elle-même nécrosée ou non, concorderait avec le caractère exclusif type polynucléaires matures répondant à la définition même de la réaction, On ne voit pas en effet comment une irritation médullaire quelle qu'elle soit (métastases ou substances humorales) pourrait ne libérer que ces polynucléaires à l'exclusion de toute cellule moins mature (métamyélocytes et myélocytes) surtout pour des hyperleucocytoses aussi considérables,

Les faits expérimentaux sont cependant encore insuffisants pour affirmer l'origine extra-médullaire et plus particulièrement tumorale de ces polynucléaires,

CONCLUSION

La réaction à polynucléaires neutrophiles au cours des cancers est rare,

Elle doit être distinguée des habituelles réactions leucémoïdes de type myéloïde et surtout des leucémies à polynucléaires neutrophiles,

Sa survenue, en général tardive, ne constitue plus souvent qu'un élément de pronostic, Néanmoins, compte-tenu de ses critères hématologiques bien précis (hyperleucocytose supérieure à 20 000/mm³, polynucléaires neutrophiles supérieurs à 80 % et même 90 % , déviation à droite de la formule d'Arneth , morphologie particulière des globules blancs),sa découverte, quand on ignore l'existence d'un cancer, peut représenter un élément précieux d'orientation diagnostique,

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BECK W, and PALMER T, ; Hyperleucytosis associated with Hodgkin's sarcoma,
... GUTHRIE Clin, Bull, 25 ; 199 ~ 203 ~ 1956
- 2) BERNADOU ; Manifestations hématologiques des cancers
... Gazette Médicale de France, 1967 ~ pages 2077~2088
- 3) BERNARD J, ~ TANZER J, ~ BOIRON M, ~ LEVY J,P, ~ RIPAULT M,
et HAREL P, ; Un cas de leucémie à polynucléaires neutrophiles. Etudes
cytochimiques et chromosomiques.
... Nouvelle Revue Française d'Hépatologie, 1964 ~ 4 , 233~266
- 4) BOGGS D.R. ;
... Ann, Rev, Physiol, 28 , 1966 ,39
- 5) BOWER B,F, ~ GORDAN G,S,
... Ann, Rev, Médecine 16 , 1965 , 83
- 6) CLIFFORD G,O. ;
... Méd, Clin, North America , 50 , 3 , 1966 , 779

- 7) * DELMONTE L, - LIEBELT R.A, ;
... Science 148 , 1965 , 531.
- 8) DRIESSENS J, - DEMAILLE A, - CAPPELAERE P, et ADENIS L, ;
Epithelioma vesical et réaction leucémoïde granulocytaire neutrophile,
... Lille Méd. 1968 , 13 , 3 , 342-346
- 9) DUBOIS H. ; leucocytose careinomateuse pseudo-leucémique,
... Sang , 12 , 317 , 1938
- 10) EMILE-WEIL P, et SEE G. ; La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles,
... Presse Médicale , 40 , 1071 , 1932
- 11) EMILE-WEIL P, ; La leucémie myélogène à polynucléaires neutrophiles.
... Sang , 7 , 445 , 1933
- 12) FAHEY R.J, ; Unusual leucocyte responses in primary carcinoma of the lung,
... Cancer , 4 , 930 , 1951.
- 13) GRUNER O.C, ; A study of the changes met within the leucocytes in certain cases of malignant disease,
... Brit. Surg., 3 , 506 , 1916
- 14) GULDEN W.F, ; Toxische Granulocytose bei Gallenblasen Carcinom.
... Arztliche Wochens , 6 , 762 , 1951.
- 15) HENSCHEN C.
... Deutsche Ztschr Chir, 244 , 113 , 1934 , 1.
- 16) HENSLER L, ; Hohe leucocytose durch Karzinom
... Schweiz. Med. Wchnschr 83 , 1032 , 1953

- 17) HERBEUVAL R. - GUERLI O. - GURECKI H. ; Réaction granulocytaire neutrophile et un pleurome malin,
... N. Rev. Fr. Hemat. 1965 , 5 , 538-543

- 18) HILTS S.V. and SHAW L.S. ; Leukemoïd blood reactions,
... New Engl. J. Med. 249 434-438 , (Sept 10) 1953

- 19) HINSHAW D.B. et HOXIE H.J. ; Leucemoïd reactions in carcinomas.
... Calif. Med. , 71 , 309 , 1949,

- 20) HUGHES W.F. et HIGLEY C.S. ; Marked leucocytosis resulting from carcinomatosis,
... Ann. Int. Med. 37 , 1085 , 1952.

- 21) JACKSON H. Jr ; The protean characters of leukemias and of the leukemoïd states,
... New Engl. J. Med. 220 , 175 , 1939,

- 22) JOURNAUD R. - SEMAN G. - SIBERTIN-BLANC M. ; Erythroleucomyélose subaiguë à basophiles,
... La Presse Médicale 1962 , 24 janvier , 70 n° 4 190-192

- 23) KAPPIS M. ;
... Munch Wschr, 18, 880, 1907

- 24) KIELY J.M. - SILVERSTEIN M.M. ; Metastatic carcinom simulating agnogenic myeloïd metaplasia and myelofibrosis,
... Cancer 1969 , vol. 24 , 1041-4

- 25) KNICK B. and SHILLING F. ; Leukämoide Reaction und intermittierendes Charcotsches Fieber als klinisches Syndrom bei malignen Gallengweg verschluss und Metastasenleber,
... Schweiz Med. Wchnschr 90 , 464 , 1960

- 26) KRUMBAAR E.G. ; Leukemoïd blood pictures in various clinical conditions.
... Amer J. Med. Sci. , 172 , 519 , 1926

- 27) KUGELMEIER L.M. ; Leukemoïd Reaktionen bei Carcinom.
... Folia hematol, 1935 , 53 , 370

- 28) MALLARME J. - VARAY A. - ORCEL L. - ROLAND J. - BERTHELOT J. -
BLANDON J. ; Leucémies éosinophiles , à propos d'une étude clinique,
hématologique et anatomique,
... La Presse Médicale 1964 , 1189-1204

- 29) MENKIN V. ; Mechanism of leukocytosis with inflammation ; the nature of
leukocytosis. promoting factors in exudates,
... Arch. Path. 30 , 363-373 , 1940,

- 30) MENKIN V. ; Chemical factors in inflammation and cellular injury.
... New England J. Med. 229 , 511 , 517 , 1943.

- 31) MEYER L.M. and ROTTER S.D. ; Leukemoïd reactions in malignancy.
... Amer. J. Clin. Path. 12 , 218 , 1942.

- 32) NAJEAN - DRESCH ; exploration biologique de la granulopoïèse cinétique
des cellules granuleuses dans des conditions normales et patho-
logiques,
... Revue du Praticien, Tome XVII , n° 9 bis , 1347-1359 ,
20 mars 1967

- 33) NEMEC J. - RAUCHENBERG M. ; Uncommon type of leukemoïd reaction in
metastasizing anaplastic thyroid carcinoma,
... Néoplasma 14, 5 , 1967

- 34) NIEBURG Herbert E. and GOLDBERG Arthur ; Changes in polymorphonuclear
leukocytes as a manifestation of malignant neoplasia.
... Cancer , 1968 , 22/1 - 35-42

- 35) ODEBEY B. ; Eosinophilic leukemia and dissemination eosinophilic collagen disease.
... Med. Scand. 1965 - 177-129-145.
- 36) POLAK H, and NEMEC J. ; Notes on mechanism of leucocytosis,
... Blood , 14 , 931-934 (Aug) 1959.
- 37) POZZA B. - VALENTINI R. - PONTI G.B. - CIANGRANDE A. ; Su di un caso di reazione leucemoide in corso di adenocarcinoma della colecisti.
... Hematologica latina, 1966 , 9 , PP 29-36.
- 38) QUATTRIN N. - DINI E. - PALUMBO E. ; Basophile leukämien,
... Blut , 1959 , 5 , 166
- 39) REICH L. ; a case of adenocarcinoma of the sigmoid with lymphatic leukemia blood picture.
... Am. J. Cancer 26 - 781-782 , 1936
- 40) REISS Oscar ; Leukemoïd reaction due to hypernephroma.
... J.A.M.A. June 30 , 1962 1126-1127
- 41) SALA A.M. - STEIN R.J. ; Carcinoma of the breast with a condition of the blood simulating chronic lymphatic leukemia.
... Arch. Pat. 1937 - 23-531.
- 42) SCHMIDT D.M. - KUBIN R. and WALLERSTEIN R.D. ; Granulocytic leukemoïd reactions associated with malignant disease,
... California Medecine , 1963 , 99 , 1 , 24-27
- 43) SHOEMAKER A.M. ; Carcinoma of spleen and stomach, with unusual blood picture.
... J.A.M.A. 1910 - 55 , 774

- 44) SONNENFELD A, ; Leukämische reaktionen bei Carcinom,
... Zeit Klin, Med, 1929 ; 111 , 108.
- 45) STORTI E. - MAURI C, ; Leukämoid Reaktionen, in Helmeier C. Hittmair A.
lehrbuch der gesamten Hämatologie,
... B IV , Urban and Schwarzenberg München 1963 , 188.
- 46) STOWELL R.E. : Histochemical observations on nucleic acids in homologous
normal and neoplastic tissues,
... Symp, Soc, Exper, Biol, 1947 , n° 1 , 190 - 206,
- 47) WASOWSKA Teresa - RACZYNSKI Jerzy.
Hyperleucocytosis with high eosinophilia in the course of the
carcinoma of the pancreas with hepatic metastases.
... 1966 , XVI , 2 , 191-193
- 48) WINTROBE M.M.
... Clinical Hematology (6ème édition)
Lea et Febiger Philadelphia 1967 , 281-282
- 49) ZARAFONETIS C. J, D, et JOSEPH R,R, ; bronchogenic carcinoma with adrenal
metastases and leukemoid reactionx probable to contribution of
leukocytosis to elevated serum alkaline phosphatase,
... Amer. J. Med. Sc. 1961 , 242-250,

